

## TRAVMATİK SPİNAL-KORD LEZYONLU HASTALARDA KOLLAJEN İLE İNDÜKLENEN TROMBOSİT AGREGASYONU

Gülriş Ersöz\* • Hakan Fıçılar\* • Mehtap Pasin\*  
Rezzan Yorgancıođlu\*\* • Sema Yavuzer\*

### ÖZET

Travmatik spinal kord lezyonlu hastalarda (travma sonrası 3-12. aylarda) ve aynı yaş grubundaki sağlıklı gönüllülerde (kontrol grubu) kollajenle indüklenen trombosit agregasyonu ile trombosit sayıları değerlendirildi. Maksimal trombosit agregasyon hızı ve şiddetinin hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu saptandı. İki grup arasında trombosit sayıları bakımından fark olmadığı saptandı.

Sunulan çalışmadan elde edilen veriler spinal travmada rastlanan tromboembolik komplikasyonlarda artmış trombosit agregasyonunun rolü olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal hasar, trombosit agregasyonu, oksidan stres

### SUMMARY

#### Platelet Function in Traumatic Spinal Injury

Collagen-induced platelet aggregation and platelet count of the 10 patients with traumatic spinal cord injury (in posttraumatic 3-12th months) and of the 10 age-matched healthy volunteers (Control Group) were estimated. It was determined that maximal rate and intensity of platelet aggregation of the patients were higher than of the controls. There was no significant difference between platelet counts of the controls and the patients.

Our results indicate that increased platelet aggregation may play an essential role in the thromboembolic complications in traumatic spinal injury.

**Key Words:** Spinal injury, platelet aggregation, oxidative stress

Travmatik spinal lezyon, akut dönemde görülen nörolojik defisiti takiben, sekonder patolojik değişiklikler olarak tanımlanan, bir seri biyokimyasal, metabolik ve inflamatuvar süreçlere yol açar (1,2). Bu süreçlerde, poliansature yağ asitleri, prostanoidler, lökotrienler ve serbest radikaller gibi çeşitli ürünlerin rol oynayabileceği öne sürülmektedir (3). Olguların %70-100'ünde akut dönemde, tromboembolik olaylara rastlandığı bildirilmektedir (1, 2). Bu komplikasyonlar; immobilizasyon, vasküler tonus değişiklikleri, endotel hasarı ile açıklanmaya çalışılmaktadır (1, 3). Ancak bu hastalarda hemostatik mekanizmalar konusunda yeterli veri olmadığı görülmektedir. Travma sonrası akut dönemde, faktör VIII düzeyinde artış (1), fibrinolitik aktivitede azalma (1, 4) bildiren yayınlara rastlanmaktadır. Winther ve çalışma arkadaşları (3), travma sonrası 2. yılda, bu hastalarda fibrinojen, antitrombin III düzeyleri, PT, PTT; TT değerleri ile ADP ve adrenalin

ile indüklenmiş trombosit agregasyonunun kontrol grubundan farklı olmadığını, fibrinolitik aktivite ve fibrinolitik rezerv kapasite testi olarak yaptıkları Euglobulin pıhtı erime zamanının (ECLT) ise önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Travmatik spinal lezyonlu olgularda trombosit fonksiyonları konusunda çok az sayıda çalışma vardır. Goodman ve çalışma arkadaşları (5), deneysel spinal travma sonrası 1-2. dakikalarda bölgede endotel hasarı, trombosit adezyonu ve agregasyonu gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Diğer yandan, özellikle damar duvarı patolojilerinde en önemli trombosit aktivatörü olan kollajen ile gerçekleştirilmiş bir çalışmaya rastlanmıştır.

Travmadan yaklaşık 20 gün sonra venöz tromboz riskinin önemli ölçüde azaldığı, ancak aylar sonra da olgularda tromboemboliye rastlandığı bildirilmektedir (2). Akut dönemde tromboembolik komplikasyonlar

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

\*\* Sağlık Bakanlığı Ankara Rehabilitasyon Merkezi

endotel hasarı ile açıklanmaktadır. Ancak geç dönemde rastlanan tromboembolik olaylarda, trombosit fonksiyonlarında olabilecek değişiklikler rol oynayabilir. Ancak konu ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Sunulan çalışmada, travmatik spinal lezyonlu olgularda travma sonrası geç dönemde kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Ankara Rehabilitasyon Merkezinde tedavi altında olan ve çeşitli düzeylerde (T1-L1) travmatik spinal kord lezyonu bulunan, 16-42 yaşları arasında (ortalama 26.6) ve posttravmatik 3-12 ay içindeki 6'sı erkek, 4'ü kadın 10 paraplejik hasta alındı. Aynı yaş grubundan toplam 10 sağlıklı birey (5 erkek, 5 kadın) kontrol grubu olarak incelendi.

Trombosit agregasyonu "Chrono Log Whole Blood Lumi-Aggregometer" cihazı (Model 560, Chrono Log Coop., PA-USA) kullanılarak tam kanda elektriksel impedans yöntemi ile saptandı. Cardinal ve Flower tarafından geliştirilen bu yöntem, kan örneklerine daldırılan iki platin elektrod arasındaki elektriksel impedans değişiminin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır (6).

Hasta ve kontrol grubunun en az 15 gün süre ile trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen bir ajanla karşılaşmalarına özen gösterildi. Yaklaşık 8 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örnekleri, 1:9 oranında sodyum sitrat içeren silikonize tüplere konuldu. Trombositlerin kollajene (2 µg/ml, Chrono Log Coop.) verdiği yanıt maksimum agregasyon şiddeti ve maksimum agregasyon hızı bakımından değerlendirildi. Elde edilen agregasyon eğrileri üzerinde; maksimum eğim, maksimum agregasyon hızı (ohm/dk), maksimum impedans değişikliği ise maksimum şiddeti (ohm) belirlemek üzere hesaplandı (7). Trombosit sayıları EDTA'lı kan örneklerinde hemositometrik olarak değerlendirildi.

Bulgular, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve değerlendirildi.

#### BULGULAR

Travmatik spinal lezyonlu olgularda, maksimum agregasyon hızı ve maksimum agregasyon şiddeti yönünden değerlendirilen trombosit fonksiyonları kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). Trombosit sayısı yönünden ise iki grup arasında önemli bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarında kollajenle indüklenen maksimum agregasyon hızı ve şiddeti ile trombosit sayıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

#### TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, travmatik spinal lezyonlu hastalarda, kollajenle indüklenen trombosit agregasyonunun kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu, iki grup arasında trombosit sayıları bakımından fark olmadığı saptanmıştır.

Spinal travma, mekanik hasarın yanısıra, sekonder patolojik değişiklikler olarak tanımlanan bir seri biyokimyasal, metabolik ve inflamatuvar süreçlere yol açar (8, 9). Bu süreçlerde; poliansatüre yağ asitleri, prostanoidler, lökotrienler ve serbest radikaller gibi çeşitli ürünlerin rol oynayabileceği öne sürülmektedir (10).

Serbest oksijen türevlerinin oluşumu ve lipid peroksidasyon, santral sinir sistemi travmalarını izleyen erken biyokimyasal olaylardır (10, 11). Kronik hipoventilasyon, araşidonik asit metabolizmasının aktivasyonu, ekstrasvaze olmuş hemoglobinin oksidasyonu, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu ve aktivasyonu, serbest radikal kaynağı olarak görülmektedir (10, 11). Serbest radikaller, başta membran lipitleri olmak üzere, lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu, DNA hasarı ve  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPaz gibi enzimlerin inhibisyonuna yol açarlar (10, 11, 12).

Trombositler, oksidan strese oldukça duyarlı hücrelerdir. Hidrojen peroksit ve süperoksit radikalının ADP ve trombin gibi ajanlarla indüklenen trombosit agregasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (13, 14). Serbest radikallerle indüklenen trombosit aktivasyonu, membran lipitlerinde peroksidasyon sonucu araşido-

Tablo 1: Kontrol grubu ve travmatik spinal lezyonlu olgularda (hasta grubu) maksimum agregasyon hızı, maksimum agregasyon şiddeti ve trombosit sayısı (ortalama±SD).

	Kontrol Grubu (n=10)	Hasta Grubu (n=10)
Maksimum agregasyon hızı (ohm/dk)	1.57±1.01	3.98±1.39
Maksimum agregasyon şiddeti (ohm)	7.60±4.30	18.50±8.2
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> x1000)	273±48	291±50

nik asit salınımı ve tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) oluşumunun artması, diaçil gliserol (DAG) hidrolizi, membran bağımlı enzim sistemlerinin inhibisyonuna bağı hücre içi Ca düzeyini artması ile açıklanmaktadır (13, 15). Ayrıca serbest radikaller, prostasiklin sentezini inhibe ederek endotel hücresinde prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sentezini azaltmaktadır (13). Böylece, trombosit fonksiyonlarının düzenlenmes bakımından önem taşıyan TxA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> dengesi TxA<sub>2</sub> lehine bozulmaktadır.

Grubumuzca yapılan bir başka araştırmada, travma sonrası ortalama 6. ayda eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktiviteleri düşük bulunmuştur (16). Antioksidanların trombosit

fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynadıkları gösterilmiştir (17). SOD ve CAT enzimlerinin trombosit aktivasyonunu inhibe de ettiği bilinmektedir (18, 19). Spinal travma sonrası, erken dönemde, antioksidan savunma kapasitesinin düşük olması, yüksek miktarda üretilen oksidanların detoksifikasyonunda yetersizlikle sonuçlanacaktır. Böylece oksidatif stres tabloya egemen olacaktır.

Sonuç olarak, veriler travmatik spinal lezyonlu olgularda sıkça rastlanan tromboembolik komplikasyonlarda vasküler değişikliklerin yanısıra oksidanlar tarafından indüklenen trombosit fonksiyon değişikliklerinin de rol oynayabileceğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

- Peteja J, Myllynen, P., Rokkanen, P. ve ark.: Fibrinolysis and spinal injury. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 241-6.
- Green D, Lee MY, Lym AC ve ark. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Int Med* 1990; 113: 571-4.
- Winther K., Gllerup G, Snorasson K ve ark.. Platelet function and fibrinolytic activity in cervical spinal cord injured patients. *Thromb Res* 65: 469-74, 1992.
- Karaca M, Nilsson IM. Fibrinolytic activity in hemiplegic patients. *Acta Med Scand* 189: 325-9, 1971.
- Goodman JH, Bingham G, Hunt WE. Platelet aggregation in experimental spinal cord injury. *Arch Neurol* 1979; 36: 197-201.
- Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assesing platelet behaviour in blood. *J Pharmacol Med* 198; 3:135-58.
- Wojenski C, Smith J, Silver M. Evaluation of electrical aggregometry: comparison with optical aggregometry, secretion of ATP and accumulation of radio-labeled platelets. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 44-52.
- Hsu C, Halushka PV, Hogan EL ve ark. Increased thromboxane level in experimental spinal cord injury. *J Neurol Sci* 1986; 74: 289-96.
- Saunders RD, Dugan LL, Demediuk, P ve ark. Effects of methylprednisolone and combination of  $\alpha$ -tocopherol and selenium on arachidonic metabolism and lipid peroxidation in traumatized spinal cord issue. *J Neurochem* 1987; 49: 24-31.
- Faden AI. Experimental neurobiology of central nervous system trauma. *Crit Rev Neurobiol* 1993; 7 (3/4): 175-86.
- Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. In Waxman S. G. ed: *Molecular and Cellular Approaches to the Treatment of Neurological Disease*, New York, Raven Press Ltd, 1993; 81-105.
- Janssen L, Hansebout RR. Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. *Spine* 1989; 14 (1): 23-32.
- Salvemini D, Nucci G, Sneddon JM ve ark. Superoxide anions enhance platelet adhesion and aggregation. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 1145-50.
- Del Principe D, Menichelli A, De Matteis W ve ark. Hydrogen peroxide has a role in aggregation of human platelets. *FEBS* 1985; 185(1): 142-6.
- Ohyashiki T, Kobayashi M, Matsui K. Oxygen-radical mediated lipid peroxidation and inhibition of ADP-induced platelet aggregation. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288(1): 282-6.
- Fıçıcılar H, Yavuzer S, Ersöz G ve ark. Travmatik spinal lezyonlu olgularda intraselüler enzim aktiviteleri. A.İ. Tıp Fakültesi Mecmuası (Baskıda).
- Salonen JT. Antioxidants and platelets. *Ann Med* 1989; 21: 59-62.
- Violi F, Ghiselli A, Iuliano L ve ark. Influence of hydroxyl radical scavengers on platelet function. *Haemostasis* 1988; 18: 91-8.